UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER N° 27

FACULTÉ DE MÉDECINE

LES DIVERSES MÉTHODES CHIMIQUES

DE

PRÉCIPITATION DES GLOBULINES

LEUR VALEUR DIAGNOSTIQUE DANS LES SYPHILIS DU NÉVRAXE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 6 Février 1912

PAR

Henry BRESSOT

Né à Montpellier, le 29 Juillet 1885

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse	MAIRET, professeur, *Président.*	
	DUCAMP, profes.	*Assesseurs.*
	DERRIEN, agrégé.	
	EUZIERE, agrégé.	

MONTPELLIER

IMPRIMERIE MONTANE, SICARDI ET VALENTIN

Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1912

LES DIVERSES MÉTHODES CHIMIQUES

DE

PRÉCIPITATION DES GLOBULINES

LEUR VALEUR DIAGNOSTIQUE DANS LES SYPHILIS DU NÉVRAXE

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER N° 27

FACULTÉ DE MÉDECINE

LES DIVERSES MÉTHODES CHIMIQUES

DE

PRÉCIPITATION DES GLOBULINES

LEUR VALEUR DIAGNOSTIQUE DANS LES SYPHILIS DU NÉVRAXE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 6 Février 1912

ACAD. LOCO. BAT. BIBL.

PAR

Henry BRESSOT

Né à Montpellier, le 29 Juillet 1885

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse

MAIRET, professeur, *Président.*
DUCAMP, profes.
DERRIEN, agrégé.
EUZIERE, agrégé.
Assesseurs.

MONTPELLIER
IMPRIMERIE MONTANE, SICARDI ET VALENTIN
Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1912

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Administration

MM. MAIRET (✲)	DOYEN.
SARDA	ASSESSEUR.
IZARD	SECRÉTAIRE

Professeurs

Clinique médicale	MM. GRASSET (✲). Chargé de l'enseig[t] de pathol et thérap. génér
Cliniquechirurgicale	TEDENAT (✲).
Clinique médicale	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	MAIRET (✲).
Physique médicale	IMBERT.
Botanique et histoire naturelle médicales	GRANEL.
Clinique chirurgicale	FORGUE (✲)
Clinique ophtalmologique	TRUC (✲).
Chimie médicale	VILLE.
Physiologie	HEDON.
Histologie	VIALLETON.
Pathologie interne	DUCAMP.
Anatomie	GILIS (✲).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ESTOR.
Microbiologie	RODET.
Médecine légale et toxicologie	SARDA.
Clinique des maladies des enfants	BAUMEL.
Anatomie pathologique	BOSC.
Hygiène	BERTIN-SANS (H).
Pathologie et thérapeutique générales	RAUZIER. Chargé de l'enseignement de la clinique médicale.
Clinique obstétricale	VALLOIS.
Thérapeutique et matière médicale	VIRES.

Professeurs adjoints : MM. DE ROUVILLE, PUECH, MOURET.

Doyen honoraire : M. VIALLETON.

Profes. honoraires : MM. E. BERTIN-SANS (✲), GRYNFELTT, HAMELIN (✲),

Secrétaire honoraire : M. GOT.

Chargés de Cours complémentaires

Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	MM. VEDEL, agrégé.
Clinique annexe des maladies des vieillards	LEENHARDT, agrégé.
Pathologie externe	LAPEYRE, agr. l. (ch. de c.)
Clinique gynécologique	DE ROUVILLE, prof.-adj.
Accouchements	PUECH, profes.-adjoint.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU, a. l. (ch. de c.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET, profes.-adj.
Médecine opératoire	SOUBEYRAN, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE.	MM. LEENHARDT.	MM. DELMAS (Paul).
VEDEL.	GAUSSEL.	MASSABUAU.
SOUBEYRAN.	RICHE.	EUZIERE.
GRYNFELTT (Ed.).	CABANNES.	LECERCLE.
LAGRIFFOUL.	DERRIEN.	FLEIG, chargé des fonct

Examinateurs de la thèse ;

MM. MAIRET, *Doyen président.*	MM. DERRIEN, *agrégé.*
DUCAMP, *professeur.*	EUZIERE, *agrégé.*

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MERE

Souvenir de piété filiale.

A MON ONCLE JOSEPH BRESSOT

INGÉNIEUR

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Témoignage de ma reconnaissante affection.

H. BRESSOT.

A MA SŒUR, A MES FRERES

L'assurance de ma bonne affection,

A MES PARENTS

A MES AMIS

H. BRESSOT.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAIRET

DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ

A MONSIEUR LE PROFESSEUR-AGRÉGÉ EUZIÈRE

A MONSIEUR LE DOCTEUR NOLÉ

Mes remerciements et l'assurance de ma respectueuse affection.

H. BRESSOT.

PRÉAMBULE

Certaines heures de la vie semblent plus spécialement réservées au recueillement et à la réflexion. L'homme s'arrête un moment avant de franchir le seuil qui le sépare de la grande route ; et son regard tout naturellement se détourne pour embrasser ce qu'il laisse derrière lui. Je me trouve aujourd'hui à une de ces heures solennelles : au moment d'entrer dans cette carrière médicale que je me suis toujours représentée comme un apostolat de charité et de dévouement, je ne puis m'empêcher de songer à ceux qui me soutinrent de leur affection, qui m'aidèrent de leurs conseils ; et je veux que mes premières paroles soient des paroles de reconnaissance.

Un nom se présente tout de suite à ma mémoire, nom vénéré entre tous et que je veux saluer le premier. C'est celui de mon père, que la mort trop tôt nous a ravi et qui fut toujours pour nous d'une si affectueuse bonté. A lui, qui aurait été si joyeux aujourd'hui, ma piété filiale adresse un souvenir ému, et pour qu'il soit plus conforme à ce qui aurait été son désir, je veux y associer la pensée de ma mère, que mon affection ne saurait pas séparer de lui.

Ma reconnaissance va tout naturellement aussi à mon oncle, l'ingénieur Bressot, qui sut me tenir lieu de père, et me donna à un âge où l'on a tant besoin de paternels conseils. Je sais que la dette de gratitude, envers lui con-

tractée, est de celles que quelques mots ne suffisent pas à payer. Qu'il soit assuré du moins que je ne l'oublie pas.

Que tous les miens trouvent ici le témoignage d'une bien profonde affection.

Je ne voudrais pas oublier ceux de mes maîtres de la Faculté qui me témoignèrent toujours une si grande indulgence. Et je veux remercier tout d'abord M. le doyen Mairet, mon président de thèse, chez qui j'ai toujours rencontré une bienveillante sollicitude. Que Messieurs les professeurs Granel, Forgue, Tédenat, Carrieu, Baumel, Bertin-Sans, Ducamp et Vires trouvent ici un faible témoignage de ma gratitude. Que Messieurs les professeurs-agrégés Euzière, Derrien, Delmas, Massabuau, Fleig acceptent tous mes remerciements pour les conseils qu'ils m'ont donnés et l'amicale bonté dont ils ont fait preuve à mon égard. Je veux adresser aussi un souvenir à Monsieur le docteur Nolé, médecin directeur honoraire des Asiles, dont je fus l'interne pendant trois ans, et qui me fit profiter de sa haute expérience. Qu'il reçoive mes meilleurs remerciements et soit assuré de ma respectueuse affection. Je tiens également à remercier tout particulièrement le docteur W. Mestrezat qui me donna de précieux renseignements techniques et me permit, guidé que je fus par les conseils éclairés de M. le professeur agrégé Euzière, de mener à bien cette thèse.

Que celle enfin, dont j'aurais voulu inscrire le nom en tête de ce travail, trouve du moins ici ma pensée la plus affectueuse pour elle et pour les siens.

H. B.

LES DIVERSES MÉTHODES CHIMIQUES

DE

PRÉCIPITATION DES GLOBULINLS

LEUR VALEUR DIAGNOSTIQUE DANS LES SYPHILIS DU NÉVRAXE

INTRODUCTION

Si le diagnostic des lésions cutanées de la syphilis ou même de certains organes profonds est, en général, facile par la simple exploration clinique et la merveilleuse pierre de touche fournie par le traitement anti-syphilitique, il n'en est malheureusement pas de même pour les cas de lésions syphilitiques des centres nerveux. Le traitement ne donne alors que rarement des améliorations et le diagnostic trop souvent reste indécis ; aussi s'est-on préoccupé depuis quelques années de l'asseoir sur des bases plus sérieuses. Et comme on fut frappé des modifications que le liquide céphalo-rachidien subit dans les lésions organiques syphilitiques ou para-syphilitiques des centres nerveux, on demanda à l'examen méthodique de ce liquide des renseignements pour le diagnostic. Nous

nous proposons de passer ici en revue les diverses méthodes chimiques qui furent préconisées pour atteindre ce but. Elles sont toutes basées sur le même principe. Dans ces affections, en effet, il est constant de rencontrer une augmentation notable de la globuline. Tous les auteurs sont d'accord là-dessus. Beaucoup de méthodes furent alors proposées pour mettre en évidence cette hyperglobulinorachie.

CHAPITRE PREMIER

LES DIVERSES MÉTHODES DE PRÉCIPITATION DES GLOBULINES

La précipitation totale des globulines est obtenue par une expérience de laboratoire assez délicate et d'un maniement difficile pour un clinicien. J'en emprunte la technique à W. Mestrezat qui l'a si bien décrite dans sa thèse.

« *Séparation et dosage des globulines.* — 3 à 5 cc. de liquide céphalo-rachidien sont additionnés jusqu'à saturation de sulfate de magnésie pur. N'employer qu'un sel recristallisé, celui du commerce donnant des solutions opalescentes.

» Quand la saturation est complète, abandonner 24 heures le tube à lui-même avant d'effectuer par la diaphanométrie le dosage des globulines. Cette dernière précaution est indispensable sous peine de commettre des erreurs allant du simple au double. Le dosage se fait diaphanométriquement en tenant compte de la dilution qu'a fait subir à la prise d'essai l'addition de sulfate de magnésie. La correction est facile. Lorsque les recherches de globuline portent sur des liquides normaux dont la teneur en albumine est très faible, il est indispensable de concentrer au préalable ces liquides dans le vide à 35°, avant de procéder à l'addition de sulfate de magnésie.

» Remarque. — Si le liquide examiné renferme des albumoses, la saturation par le sulfate de magnésie précipite les albumoses primaires (proto et hétéro), laissant dans les eaux-mères les albumoses secondaires ou deutéro-albumoses (Halliburton). »

Méthode de Guillain. — En 1903, Guillain proposa une méthode consistant à saturer le liquide à examiner par du sulfate de magnésie. Si un flou marqué se montre, la réaction est positive.

Méthode de Nonne-Appelt. — Cette méthode comporte deux phases : on se sert d'ailleurs rarement de la seconde. Nonne et Appelt, après avoir essayé plusieurs réactifs, guidés par le désir d'obtenir une réaction facilement utilisable en clinique ont donné la préférence au sulfate d'ammoniaque.

Phase I. — On mélange des volumes égaux du liquide à examiner et d'une solution saturée de sulfate d'ammoniaque. Les tubes sont examinés après avoir été abandonnés à eux-mêmes pendant trois minutes. On formule des conclusions différentes suivant que les liquides sont limpides, opalescents ou troubles.

Phase II. — On sature complètement le liquide par du sulfate d'ammoniaque.

Méthode de Cimbal. — Cimbal fait des précipitations successives par le sulfate de zinc. Le résultat fourni par une première précipitation n'est pas examiné. Le second seul est retenu. On en dose l'azote au kjeldahl et on le calcule en albumine.

Méthode de Noguchi. — Nous nous proposons d'examiner cette méthode un peu plus en détail, à cause de la grande vogue qu'elle a eue, et surtout parce que c'est de toutes la plus pratique.

Résultats de ces diverses méthodes et discussion. — Les résultats fournis par ces diverses méthodes se ressemblent. On trouve des réactions positives dans toutes les affections syphilitiques et parasyphilitiques des centres nerveux ; mais les réactions sont également positives dans les affections organiques non syphilitiques (méningites tuberculeuses, méningites chroniques, etc...) pourvu que le degré d'albumine par litre soit élevé.

Un reproche est commun à toutes ces méthodes. Ce ne sont que des procédés empiriques qui ne permettent de précipiter qu'une partie des globulines, et une partie qui ne peut pas être déterminée. Cette fonction des globulines isolées est d'ailleurs certainement variable avec une foule de circonstances qu'il est assez difficile de prévoir. Aucune d'elles n'est de plus d'une interprétation facile, et les cas sont très nombreux où le résultat obtenu n'est pas très net, où l'on doit reconnaître qu'il y a doute.

La méthode de Cimbal, est, elle, très compliquée et d'un maniement délicat, qui ne la met pas à la portée des cliniciens.

CHAPITRE II

LA RÉACTION DE NOGUCHI

I. Historique. — Cette réaction est relativement récente puisque Noguchi la fit connaître au commencement de l'année 1909 (1). Il fournissait à l'appui de ses conclusions une statistique de deux cents cas environ publiés en collaboration avec Moore (2). Il faisait de cette réaction une bonne méthode de diagnostic permettant de confirmer ou d'infirmer les lésions syphilitiques ou parasyphilitiques du système nerveux. Ce procédé avait surtout pour lui toute sa valeur dans les cas chroniques. Il reconnaissait au contraire qu'il ne pouvait rien donner dans les cas de processus aigus où la réaction se montre toujours positive, et n'a plus, dès lors, aucune signification.

Cette méthode provoqua au début un grand enthousiasme, et nombreuses furent les expériences de contrôle faites soit en France, soit à l'étranger. Ross (3) fit un des

---

(1) Noguchi. Jour. of expert. méd. XI, 1909, 84 ; Proc. of the Soc. for expert. Biol. and. méd., VI, 1909, 51.

(2) Noguchi et Moore. The butyric acid test for syphilis in the diagnosio of métasyphilitic and other Nervous disorders. (Journ. of expert. med., vol. XI, 1909, 124, 604, 612.)

(3) Ross. Application de certaines épreuves cliniques nouvelles au diagnostic de la paralysie générale et du tabes (British méd. journal, 18 mai 1909).

premiers paraître un article donnant quelques résultats. Il considérait cette réaction comme une excellente méthode de diagnostic de lésion parasyphilitique du système nerveux. Des restrictions ne devaient pourtant pas tarder à être faites. Baudouin et Français (1) constataient eux aussi des proportions élevées de réactions positives dans les cas de syphilis nerveuse, de tabes et de paralysie générale ; mais ils avouaient avoir également rencontré une proportion importante de réactions positives chez des sujets indemnes de syphilis. Parmi ces derniers, les uns avaient de la tuberculose chronique des méninges ou du rachis, un autre de l'urémie convulsive, un autre une tumeur cérébrale.

En Angleterre, ceux qui ont essayé la réaction de Noguchi font aussi de très nombreuses restrictions. Williamson (2), Jones (3), Strouse (4) arrivent à des conclusions assez semblables à celles de Baudouin et Français. Mott (5), qui fut un des premiers à l'essayer, est peut-être celui qui fait le plus de réserves. Il a pu, en effet, obtenir des réactions positives dans beaucoup de maladies nerveuses où la syphilis n'avait rien à voir. Dans toutes les démences avec syphilis ou sans syphilis, il a obtenu des

---

(1) Baudouin et François. La réaction butyrique de Noguchi et Moore dans le diagnostic des affections syphilitiques du névraxe. (Revue neurologique, mai 1900, 620, 623.)

(2) Williamson. Lancet, 1910.

(3) Jones. Rewiew of neurology and psychiatrie, juin 1910, n° 6, p. 379.

(4) Strouse. Valeur diagnostic de l'épreuve à l'acide butyrique (Noguchi) dans le liquide céphalo-rachidien. (The Journal of the American medical Association, 22 avril 1911, I vol. LVI, n° 16, p. 1171, 1174).

(5) Mott. Conférence sur le liquide céphalo-rachidien (Lancet, 9 juillet 1910).

réactions positives. Beaussart (1) va plus loin et dit que la réaction n'est pas du tout spécifique de la syphilis.

Il faut encore citer Hough (2) qui a fait une étude comparée sur les résultats fournis par la réaction de Noguchi et l'examen cytologique du liquide céphalo-rachidien, et Boveri (3) qui a obtenu des résultats positifs dans un cas de pellagre. Plus récemment, MM. Euzière (4), Mestrezat et Roger ont revu de plus près cette question et ont été amenés à formuler des conclusions de diagnostic très restreint. Nous les signalerons au cours de la discussion. Nous tenons cependant à dire dès maintenant combien leur travail si net et si précis nous a été précieux. Dans sa thèse de doctorat, M. Mestrezat (5) a apporté les conclusions auxquelles ils étaient parvenus. Nous signalerons également l'article que tout dernièrement Mello-Litao (6) a fait paraître au sujet de la réaction de Noguchi dans la polimyélite aigue.

---

(1) Beaussart. Etude du liquide céphalo rachidien des syphilitiques et para syphilitique : cyto-diagnostic, albumo-diagnostic, précipito-diagnostic, réaction butyrique de Noguchi et Moore (La Clinique, 27 janvier 1911, 6e année, n° 4, p. 55).

(2) Hough. Remarques sur le diagnostic comparatif basé sur la réaction de l'acide butyrique de Noguchi et l'examen cytologique du liquide céphalo-rachidien (Gor. hosp. f. insane, Washington bull., 1910, n° 2, p. 118).

(3) Boveri. Le liquide céphalo-rachidien dans la pellagre (Société de Biologie, 10 juin 1911).

(4) Euzière, Mestrezat et Roger. La réaction du liquide céphalo-rachidien à l'acide butyrique (Réaction de Noguchi). Sa valeur dans le diagnostic des syphilis du nèvraxe (Encéphale, n° 9, sept. 1911).

(5) Mestrezat. Le liquide céphalo-rachidien normal et pathologique. Valeur clinique de l'examen chimique. Thèse de doctorat. Montpellier 1911.

(6) Mello-Litao. La butyro-réaction de Noguchi-Moore dans la polimyélite entière aiguë.

II. Technique. — Noguchi introduit dans un tube à essai 0 cm³ 20 de liquide céphalo rachidien, puis 1 cm³ d'acide butyrique à 10 p. 100 (en volume). Il porte le mélange à l'ébullition et l'y maintient quelques instants ; puis il introduit rapidement dans le tube 0 cm³ 20 de soude normale, reporte de nouveau le mélange à la flamme pendant quelques secondes. Il se forme alors un précipité granuleux ayant tendance à se déposer dans le fond du tube. Ce dépôt permet de formuler un diagnostic de lésion syphilitique ou parasyphilitique du système nerveux. Noguchi fait lui-même remarquer qu'il peut exister avec des liquides céphalo-rachidiens non syphilitiques une légère opalescence et même un trouble très net ; mais celui-ci ne se dépose pas au bout de plusieurs heures ou même de 24 heures. La plupart des autres auteurs ne sont guère plus explicites au sujet du temps au bout duquel on peut considérer une réaction comme négative.

Nous ferons remarquer de suite combien une pareille élasticité peut prêter à la confusion.

MM. Euzière, Mestrezat et Roger ont un peu modifié la réaction de Noguchi et lui ont ainsi donné un caractère plus scientifique. Ils fixent en effet à trois heures le temps au bout duquel une réaction devra être considérée comme positive ou négative. Ils ont aussi un peu changé les doses pour la facilité de l'examen et ont doublé celles données par Noguchi. C'est ainsi qu'ils prennent 0 cm³ 40 de liquide céphalo-rachidien, 2 cm³ d'acide butyrique à 10 p. 100 (en volume) et 0 cm³ de soude normale.

Il suffit de faire quelques réactions de Noguchi pour voir combien il est délicat parfois de se prononcer. On constate un flou et même des flocons en suspension, avec un dépôt plus ou moins prononcé. A quel moment peut-on affirmer qu'il y a dépôt ? A quel autre qu'il n'y en

a pas. D'autant que souvent suivant le temps au bout duquel on fait l'examen on a un dépôt ou on n'en a pas. Quelquefois, même après des examens répétés on en est réduit à ranger ces cas dans les cas douteux.

III. Résultats obtenus et discussion des résultats.

Statistique de Moguchi et Moore

DÉSIGNATION DES CAS EXAMINÉS	RÉACTIONS POSITIVES	RÉACTIONS NÉGATIVES
Syphilis secondaire ou tertiaire sans réaction sur les centres nerveux.	4	
Hérédo-syphilis	10	
Syphilis cérébro médullaire	4	
Paralysie générale progressive	43	
Tabes.	17	
Psychoses	2	32
Infections générales.	0	24

Statistique de MM. Euzière, Mestrezat et Roger

DÉSIGNATION DES CAS EXAMINÉS		RÉSULTATS de la réaction + : positif. 0 : négatif. ? : douteux.	RECHERCHE clinique de la syphilis. + : positif. 0 : négatif. ? : douteux.	DEGRÉ de l'albuminose par litre
—		—	—	—
1. Tabes.	1	+	+	1,46
2. —	2	+	+	0,80
3. —	3	+	+	0,78
4. —	4	+	+	0,72
5. —	5	+	+	0,55
6. —	6	+		0,42
7. Le même après 2 injections d'électro-mercurol. . . .		0	+	0,20
8. —	7	+	+	0,40
9. —	8	+	+	0,36
10. —	9	+	+	0,33
11. —	10	+		0,80
12. Le même après 2 injections d'électro-mercurol. . . .		+	0	0,60
13. Le même après 4 injections d'électro-mercurol. . . .		?		0,34
14. —	11	+	0	0,57
15. —	12	0	0	0,36
16. Paralysie générale.	1	+	+	2,80
17. —	2	+	?	1,80
18. —	3	+	?	0,20
19. —	4	0	?	0,18
Syphilis des centres nerveux				
20. 1. Syphilitique tertiaire avec troubles mentaux. . .		+	+	4,20
21. 2. Hémiplégie syphilitique .		+	+	0,45
22. 3. Syphilis cérébrale. Epilepsie jacksonienne. .		+	+	0,40
23. 4. Syphilis cérébro-spinale .		+	+	0,18
Syphilis non nerveuse				
24. 1. Roséole.		0	+	0,28
25. 2. Néphrite.		0	+	0,28

DÉSIGNATION DES CAS EXAMINÉS	RECHERCHE clinique de la syphilis + : positif. 0 : négatif. ? : douteux.	RÉSULTATS de la réaction + : positif. 0 : négatif. ? : douteux.	DEGRÉ de l'albuminose par litre
—	—	—	—
Maladies non syphilitiques			
A. Méningites aigues.			
26. Tuberculeuse	+	0	2,55
27. Tuberculeuse	+	0	2,28
—	+	0	1,08
B. Nerveux chroniques.			
a) *avec albuminose appréciable.*			
28. Méningo-myélite	+	0	1,75
29. Ancien Pott très amélioré . .	+	0	0,75
30. Sclérose en plaques. . . .	+	0	0,75
31. Paraplégie pottique	?	0	0,70
32. Hémorragie méningée . . .	+	0	0,70
33. Sclérose latérale amyotrophique.	?	0	0,38
34. Paralysie infantile.	0	0	0,35
35 Méningo-myélite améliorée. .	0	0	0,32
b) *sans hyperalbuminose.*			
36. Syndrome cérébelleux . . .	0	?	0,30
37. Hémiplégie et aphasie . . .	0	?	0,20
38. Troubles mentaux post-abortum.	0	0	0,11
39. Troubles cérébraux chez un rénal	0	0	0,15
C. Autres cas.			
40. Fièvre de Malte.	0	0	0,18
41. Tuberculose, rhumatisme et zona.	0	0	0,13
42. Sujet normal	0	0	0,15
43. Sujet normal	0	0	0,20

Ce qui frappe tout d'abord, au simple examen de ces statistiques, c'est la proportion très forte de réactions positives dans les cas de tabes et de paralysie générale. En discutant la valeur diagnostique de la réaction nous examinerons ces cas. Nous verrons en effet que si la paralysie générale vraie n'est jamais de nature syphilitique, on rencontre des pseudo-paralysies générales dans l'étiologie desquelles la syphilis a la première place. Nous supposerons donc que pour un certain nombre de ces cas il s'agit de pseudo-paralysies générales et nous ne les exclurons pas systématiquement. Mais nous tenons dès maintenant à faire des réserves au sujet de la valeur que ces cas peuvent avoir comme éléments de discussion. Et, pour mieux préciser leur peu d'importance dans les statistiques fournies, nous croyons devoir nous arrêter un moment à l'examen de l'étiologie de la paralysie générale et du tabes.

IV. Paralysie générale et syphilis. — Parmi les auteurs, certains admettent que la syphilis est la seule cause capable d'engendrer la paralysie générale. Parmi ceux-ci nous citerons Esmarck et Jessen, Hildenbrand. D'autres, sans être aussi exclusifs prétendent que presque toujours il en est ainsi, mais que quelques autres causes sont elles aussi capables de déterminer la paralysie générale. MacDowel, Rumpf, Snell, Mendel, Bonnet, Schüle et Fournier sont de cet avis. Ils reconnaissent que l'alcoolisme, soit sous forme d'hérédité alcoolique, soit sous forme d'alcoolisme personnel chronique, l'arthritisme, la cérébralité, les excès divers, les causes morales, les traumatismes, les infections ou les auto-intoxications, sont des facteurs de l'étiologie de la paralysie générale, mais bien moins importants que la syphilis. Fournier, entre autres, prétend

qu'on peut suivre l'évolution de la paralysie générale, dans une région ou dans un milieu, en étudiant celle qu'y subit la syphilis.

D'autres auteurs trouvent qu'on a fait jouer à la syphilis un rôle beaucoup trop grand et qu'il faut considérablement le réduire. Parmi ces derniers, nous citerons Obersteiner, Masse, Christian, Regnier, Siemerling. Ils font remarquer avec justesse que chez les nègres la syphilis est très fréquente, et qu'on n'y note pourtant jamais la paralysie générale. On a bien allégué qu'il manquait chez eux un facteur donnant à la syphilis sa malignité cérébrale, et que celui-ci est introduit avec la civilisation. Il est très exact en effet de dire qu'à mesure que la civilisation pénètre dans ces pays, elle importe avec elle la paralysie générale. Mais n'est-ce pas parce qu'elle apporte un facteur nouveau qui est l'alcoolisme ?

D'autres auteurs ont même pensé avec raison qu'il fallait aller plus loin. M. Mairet (1) dans un travail très documenté, très fouillé et très clair sur la paralysie générale, qu'il a publié avec M. Vires, fut amené à formuler des conclusions tout à fait décisives.

Les auteurs qui veulent faire entrer la syphilis dans l'étiologie de la paralysie générale se basent presque exclusivement sur les statistiques. Mais elles ne peuvent pas permettre, à elles seules, de formuler une conclusion. Elles sont certes un élément important de discussion, mais ne constituent pas une preuve scientifique. M. Mairet, au contraire, s'est basé pour étayer ses conclusions sur de longues recherches cliniques, sur de nombreuses autopsies et n'a pas étudié telle ou telle cause particulière,

---

(1) Mairet, Vires. De la paralysie générale. Etiologie, pathogénie, traitement, 1898.

mais l'ensemble des causes de la paralysie générale. La proportion des syphilitiques qu'il a rencontrés parmi les paralytiques généraux, bien que moins élevée que celle donnée par la plupart des auteurs est encore fort importante puisqu'elle est de 43 pour 174, soit 23 p. 100.

Nous ne ferons pas l'examen méthodique des causes véritables de la paralysie générale ; nous renvoyons pour cela au travail si complet de M. Mairet. Nous nous occuperons simplement du rôle que peut jouer la syphilis dans cette étiologie.

Les 40 malades de M. Mairet chez lesquels la syphilis fut trouvée, peuvent se répartir en deux groupes :

Dans le premier, la syphilis est le seul facteur étiologique à invoquer.

Dans le second, elle s'associe à d'autres causes capables de déterminer à elles seules la paralysie générale progressive vraie.

Premier groupe :

Ce premier groupe est constitué par douze malades. Chez six d'entre eux la syphilis existe seule sans autres causes ; chez les six autres elle est associée à d'autres causes qui n'ont aucun rôle pathogène dans l'étiologie de la paralysie générale. Si l'on étudie ces observations, on est bien obligé de conclure qu'à un moment donné de leur maladie, ces malades ont présenté le masque clinique de la paralysie générale : mélange d'idées de grandeur et de persécution, affaissement des traits de la face, déviation de la langue, tremblements fibrillaires des muscles de la face, troubles dans l'articulation des mots, paralysie généralisée à l'ensemble des muscles de l'économie, qui va en s'accentuant.

Est-ce bien la syphilis qui doit être incriminée de ces

différents troubles ? L'étude de l'évolution de la maladie et l'anatomie pathologique permettent de répondre par l'affirmative. On peut suivre en quelque sorte la marche envahissante de la syphilis qui se localise peu à peu du côté du cerveau. Les diverses manifestations que les malades ont présentées au début, céphalées nocturnes, douleurs, vertiges, attaques épileptiformes, ne sont pas autre chose que les manifestations ordinaires de la syphilis cérébrale, à tel point que la paralysie générale en apparaît comme la conclusion logique.

L'anatomie pathologique montre du côté du cerveau des lésions nettement syphilitiques ; noyaux d'induration avec point central jaunâtre siégeant en des points similaires des deux hémisphères ; tout autour on constate une zone de ramollissement, ou bien méningite fibreuse et infiltration gommeuse.

Une conclusion reste non douteuse : la syphilis en se localisant du côté du cerveau peut revêtir le masque de la paralysie générale. Mais est-ce là de la paralysie générale vraie ? L'étude de l'évolution de la maladie et l'anatomie pathologique nous permettent de répondre par la négative.

Nous ne trouvons ici que des lésions de la syphilis et non pas des lésions de paralysie générale : l'inflammation chronique et diffuse des méninges et de la névroglie, l'altération des vaisseaux, la dégénérescence des cellules manquent ici.

Du côté de l'évolution : Le début n'est pas celui de la paralysie générale progressive, c'est celui de la syphilis cérébrale. Une fois la maladie elle-même constituée, certains symptômes se rencontrent qui ne sont pas ceux de la paralysie générale : à côté des paralysies généralisées à l'ensemble des muscles de l'économie, nous trou-

vons des paralysies complètes limitées à un groupe musculaire. Un autre trouble qui n'existe pas dans la paralysie générale et qui ici fait rarement défaut, c'est l'atrophie musculaire. La sensibilité et la nutrition sont aussi plus fortement atteintes que dans la paralysie générale.

Tous ces cas doivent donc être exclus de la paralysie générale et M. le professeur Mairet les désigne sous le nom de « paralysie généralisée syphilitique ».

Deuxième groupe :

Dans ce second groupe nous trouvons :

1° Un certain nombre de cas qui rentrent dans le premier groupe et qui ne sont que des paralysies généralisées syphilitiques ;

2° D'autres cas où il n'est nullement besoin de la syphilis pour expliquer l'évolution de la paralysie générale.

Chez tous on retrouve en effet l'alcoolisme associé à d'autres causes pathogènes, ou même tout seul. Et pour mieux encore infirmer l'influence de la syphilis, la maladie semble elle-même se complaire à revêtir le cachet de la paralysie générale alcoolique. L'influence prépondérante, exclusive, de l'alcoolisme est démontrée non seulement par la physionomie clinique de la maladie, mais aussi par le succès du traitement antialcoolique.

Cette étude un peu rapide nous aura montré du moins que si la syphilis peut déterminer une pseudo-paralysie générale, elle ne doit pas être considérée comme facteur étiologique de la paralysie générale vraie.

Quelle peut être, dès lors, l'importance des statistiques qui veulent faire de la réaction de Noguchi une excellente méthode de diagnostic de la syphilis nerveuse ; et où la paralysie générale occupe une place si importante !

Nous pourrions faire des réserves analogues au sujet du tabes, dont la nature syphilitique n'est pas du tout démontrée, puisque certains auteurs également refusent à la syphilis toute participation à l'étiologie de cette maladie. Il nous suffit pourtant d'avoir examiné le rôle de la syphilis dans la paralysie générale ; et nous nous contenterons de faire les mêmes réserves pour le tabes. Quelle que soit en effet l'étiologie de cette maladie, il serait hasardeux dans une discussion scientifique de faire entrer en ligne de compte sa nature syphilitique, alors que certains auteurs la nient complètement.

V. Discussion générale. — Ces restrictions faites, examinons la valeur clinique de la méthode.

Et tout d'abord faisons lui un reproche général. La réaction de Noguchi permet de déceler dans le liquide céphalo-rachidien une dose anormale de globuline. Voilà qui est entendu, et presque tous les auteurs sont d'accord là dessus. Mais il n'en est pas moins vrai qu'elle ne décèle qu'une partie des globulines contenues dans le liquide

Nous avons vu que la précipitation totale ne pouvait être obtenue que par une expérience de laboratoire assez délicate. L'essai à l'acide butyrique ne constitue en somme qu'une méthode d'à peu près. La technique n'en est pas non plus très nettement fixée. Les auteurs qui l'ont employée n'ont pas donné de limites précises pour le temps au bout duquel la réaction devait être examinée. Les résultats sont donc variables suivant les auteurs. Une autre remarque s'impose. Noguchi avait trouvé dans les cas de syphilis non nerveuse une faible réaction. MM. Euzière, Mestrezat et Roger ont toujours rencontré une réaction nettement négative. La méthode est donc passible en elle-même de sérieuses critiques.

Examinons maintenant le point important, c'est-à-dire la valeur diagnostique de cette réaction dans les cas de syphilis nerveuse. Pour qu'elle fût définitivement établie, il faudrait deux choses :

1° D'abord que la réaction fût positive et nettement positive dans tous les cas de syphilis nerveuse ;

2° Qu'elle ne le fût que dans ces cas et point dans d'autres.

Voyons un peu s'il en est ainsi :

1° *La réaction est-elle positive dans tous les cas de syphilis nerveuse ?* — Non, pas absolument. Et ici un cas est très intéressant et vraiment très instructif, c'est celui que nous trouvons dans la statistique de MM. Euzière, Mestrézat et Roger.

Il concerne un tabétique chez lequel la recherche clinique de la syphilis avait donné un résultat affirmatif. La réaction de Noguchi est positive. Ce malade est soumis à des injections intrarachidiennes d'électro-mercurol. Quelque temps après (après deux injections) on refait la réaction de Noguchi et celle-ci se trouve nettement négative.

Certes, un pareil fait ne peut enlever à la réaction toute sa valeur diagnostique. Mais il faut reconnaître cependant qu'il en atténue singulièrement la portée. Si cette réaction en effet, en admettant même que plus tard son action spécifique soit démontrée, est sujette chez le même individu à de pareilles évolutions, si elle est capable de se montrer positive à un moment, négative à un autre, on ne peut guère avoir en elle une bien grande confiance. On ne pourra même pas affirmer que son absence est une indication certaine de l'absence d'une syphilis nerveuse. Elle ne prouvera pas que le sujet n'est pas syphi-

litique, mais simplement qu'il n'a pas de lésions nerveuses syphilitiques en activité. La voilà déjà, il me semble, d'une portée plus restreinte.

2° *La réaction de Noguchi n'est-elle positive que dans les cas de syphilis nerveuse ?* — Là non plus on ne peut répondre par l'affirmative. Son auteur lui-même avait d'ailleurs déjà indiqué que dans les cas d'affections aigues des méninges la réaction était positive. La statistique de Noguchi et Moore est même suffisamment éloquente puisqu'elle note 34 cas de psychoses et 24 cas d'infections générales. Donc, dans les cas d'affections aigues des méninges, la réaction ne peut donner aucune indication. En est-il du moins autrement dans les cas d'affection chronique ? Noguchi l'affirme.

Mais il faut reconnaître que ce n'est pas exact. Mott qui expérimenta l'un des premiers la réaction de Noguchi l'a trouvée positive dans toutes les démences, que celles-ci fussent accompagnées de syphilis ou non. Baudouin et Français ont également trouvé une proportion fort importante de réactions positives dans des cas de tuberculose chronique des méninges et du rachis, où la syphilis n'avait rien à voir. La statistique de MM. Euzière, Mestrezat et Roger est, elle aussi, fort éloquente à cet égard. Si nous éliminons deux cas, un de paraplégie pottique et un autre de sclérose latérale amyotrophique où la réaction resta douteuse, nous trouvons dans les affections nerveuses chroniques examinées où la recherche clinique de la syphilis est négative :

1° 2 cas de réaction négative, un concernant une paralysie infantile, un autre concernant une méningo-myélite améliorée ;

2° 4 cas de réaction positive concernant respectivement

une méningo-myélite, un ancien mal de Pott très amélioré, une sclérose en plaque, une hémorragie méningée.

Nous trouvons donc une proportion fort importante de réactions positives dans les affections chroniques du système nerveux ; 3 cas sur 7 examinés pour Baudouin et Français, 4 sur 8 et même 6 sur 8 si on compte les deux réactions douteuses pour MM. Euzière, Mestrèzat et Roger.

La réaction de Noguchi se trouve donc positive dans tous les cas de syphilis organique du système nerveux, à condition cependant que le processus soit en état d'activité ; positive aussi dans les inflammations aiguës des méninges qu'elle qu'en soit l'origine ; positive dans beaucoup de méningintes chroniques, de démences et de lésions chroniques du système nerveux de nature non syphilitique.

MM. Euzière, Mestrèzat et Roger pensent qu'elle n'est pourtant pas complètement à rejeter, et qu'elle peut donner quelques indications.

1° D'abord lorsqu'elle est négative pour des liquides céphalo-rachidiens avec hyperalbuminose réelle, elle peut faire écarter le diagnostic de syphilis.

2° Lorsqu'elle est positive dans les cas d'albuminose normale ou peu élevée, sans être tout à fait concluante, elle est une indication en faveur de l'existence de la syphilis.

Examinons attentivement la statistique de MM. Euzière, Mestrèzat et Roger et schématisons en les résultats en quelques tableaux.

Nous trouvons 23 cas avec un degré d'albuminose supérieur à 0,40 par litre ;

RÉACTIONS OBTENUES		RECHERCHE CLINIQUE DE LA SYPHILIS		
		POSITIVE	NÉGATIVE	DOUTEUSE
Réactions positives. . . .	22	11	10	1
— négatives. . . .	0	0	0	0
— douteuses . . .	1	0	1	0

8 cas avec un degré d'albumine variant de 0,30 à 0,40 par litre ;

RECHERCHES OBTENUES		RECHERCHE CLINIQUE DE LA SYPHILIS		
		POSITIVE	NÉGATIVE	DOUTEUSE
Réactions positives . . .	2	2	0	0
— négatives . . .	5	0	3	2
— douteuses . . .	1	0	1	0

12 cas avec un degré d'albumine inférieur à 0,30 par litre ;

RÉACTIONS OBTENUES		RECHERCHE CLINIQUE DE LA SYPHILIS		
		POSITIVE	NÉGATIVE	DOUTEUSE
Réactions positives . . .	2	1	0	1
— négatives . . .	10	3	5	2
— douteuses . . .	0	0	0	0

Et, tout d'abord, dans les cas d'albuminose marquée, une réaction positive ne prouve rien. Nous trouvons en effet des réactions positives aussi bien dans des cas liés à des lésions syphilitiques que dans des cas où la recherche clinique de la syphilis a donné un résultat négatif.

Pour les cas de réactions négatives avec albuminose marquée du liquide céphalo-rachidien, les statistiques publiées jusqu'ici ne nous paraissent guère concluantes puisqu'elles n'en comportent pas de cas. Il est certes permis de penser que ces cas ne se rencontrent que chez des malades non syphilitiques ; mais cette affirmation n'est qu'une hypothèse puisqu'elle n'est basée sur aucune preuve expérimentale. Ce ne serait pas là cependant, il nous semble du moins, une raison suffisante, en supposant que cette hypothèse fût exacte, pour conserver une réaction applicable à des cas que l'observation clinique ne rencontrerait que très rarement.

Quant à la conclusion qui veut conserver à la réaction de Noguchi une valeur dans les cas de réaction positive avec des degrés d'albuminose normale ou peu élevée, nous ne pensons pas non plus devoir nous y rallier. Dans le second tableau contenant les cas de réactions avec degré d'albuminose variant de 0,30 à 0,40, nous trouvons deux réactions positives avec syphilis confirmée et une réaction douteuse chez un malade non syphilitique. Nous laissons à dessein de côté les cas de réaction négative puisque MM. Euzière, Mestrezat et Roger pensent que seule une réaction positive a une signification. Les cas de cette catégorie ne sont pas très nombreux et il est difficile d'en tirer une déduction un peu générale. De plus, comme nous trouvons chez un malade non syphilitique une réaction douteuse, nous pensons qu'il y a là un indice qui devrait nous inviter à une prudente réserve.

Le troisième tableau, où nous avons réuni les cas s'adressant à un degré d'albuminose inférieur à 0,30, nous paraît plus expressif encore. Il vise bien les cas désignés par MM. Euzière, Mestrezat et Roger, puisque le taux de l'albumine par litre chez un homme normal varie entre 0,13 et 0,25. Nous laissons de côté les réactions négatives qui ne prouvent rien. Nous tenons simplement à signaler en passant que parmi celles-ci nous en trouvons trois qui furent obtenues chez des malades nettement syphilitiques. Nous trouvons seulement deux réactions positives. L'une est celle d'un malade syphilitique, l'autre d'un douteux. Or ce douteux se trouve justement être atteint de paralysie générale. Nous croyons avoir suffisamment indiqué que la paralysie générale n'est jamais de nature syphilitique, pour que la constatation de cette affection chez ce malade ne vienne fortement faire pencher la balance vers la négation de toute syphilis chez lui.

Que reste-t-il, en somme, de la réaction de Noguchi ? Nous avons assisté ces derniers temps, après un certain engouement en faveur de cette méthode à une réaction de plus en plus prononcée. Nous croyons pour notre part qu'au point de vue pratique elle ne peut être d'aucun secours en clinique.

Nous voulons faire une autre constatation, c'est que, à part de très rares exceptions, chaque fois qu'il y a albuminose un peu importante, il y a réaction positive. De sorte d'un dosage pur et simple d'albumine permettrait d'arriver au même résultat.

CHAPITRE III

AVANTAGES D'UN DOSAGE D'ALBUMINE

Pourquoi donc, en somme, ne pas recourir directement à un dosage d'albumine. Les méthodes qui permettent de le faire sont d'une technique exacte, et quelques-unes simples et faciles.

Nous laisserons de côté le dosage par pesée qui donne des chiffres très précis mais se trouve d'un maniement trop complexe, et ne pourrait guère être utilisé dans la pratique courante.

Le tube d'Esbach ou une réduction de ce tube pourrait fournir aussi des renseignements; mais son application comporte quelques erreurs. Nous pensons que la méthode de choix pour le clinicien est la méthode diaphanométrique.

Méthode diaphanométrique. — Elle permet d'opérer vite et bien et sur de petites quantités de liquide seulement. La voici, telle qu'elle est consignée dans la thèse de Mestrezat :

« Obtention de la gamme étalon. — Une fois pour toutes on constitue une gamme étalon. Dans de petits tubes à essai de même conformation extérieure, ayant, pour fixer les idées, 10 à 13 centimètres de longueur et 1 centimètre environ de diamètre, on introduit 2 cc. de solutions albu-

mineuses variées dont les teneurs par litre sont de 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 centigrammes. Les solutions sont obtenues en diluant convenablement une urine riche en albumine avec du sérum physiologique...

Les tubes, après avoir reçu les 2 cc. de liqueur albumineuse, sont additionnés de 6 gouttes d'acide trichloracétique au tiers, puis portés au bain-marie bouillant. Après refroidissement ils sont fermés à la lampe et stérilisés à l'autoclave à 100°. Leur conservation ultérieure est ainsi parfaitement assurée.

Dosage. — On chauffe 2 cc. de liquide céphalo-rachidien au voisinage de l'ébullition dans la flamme d'un bunsen. On les retire du feu. On les additionne de 6 gouttes d'acide trichloracétique au tiers. Attendre seulement une demi-heure environ pour laisser au précipité le temps de bien se former.

L'opération elle-même consiste à situer dans une gamme-étalon l'intensité du flou fourni par le liquide examiné.

La façon la plus précise de comparer entre eux deux tubes m'a paru être d'essayer la lecture des caractères d'imprimerie, alternativement au travers de chacun d'eux, la feuille qui porte les caractères étant immédiatement à leur contact.

Les troubles assez opaques sont facilement analysés au moyen de caractères gras. Des flous moins accusés réclament au contraire une écriture plus fine.

Avantages du dosage de l'albumine. — Cette façon de procéder a d'abord comme premier avantage celui de la simplicité. Le dosage par la méthode diaphanométrique, par exemple, est beaucoup plus commode pour un clinicien et moins compliqué que la réaction de Noguchi.

Ce dosage est ensuite d'une sûreté beaucoup plus grande. On est certain d'avoir précipité toute l'albumine, et on ne se trouve pas en présence de résultats douteux.

On raisonne enfin sur des données numériques. Le clinicien se trouve en présence d'un chiffre. Non seulement il permet de poser le diagnostic de lésion organique au même titre que la réaction positive de Noguchi, mais il permet de plus pour chaque cas, de le situer dans une échelle d'éventualités possibles. C'est ainsi, par exemple, que dans la paralysie générale, l'augmentation de l'albumine est en rapport avec l'acuité des lésions.

On pourra également comparer les chiffres fournis par deux ponctions, suivre l'effet d'un traitement.

Nous trouvons ainsi au dosage de l'albumine des avantages que nous ne rencontrons pas dans les autres méthodes.

CONCLUSION

Nous concluons donc :

1° Pour tirer parti des méthodes diagnostiques employées, il faut si sérieusement restreindre leur domaine qu'elles n'offrent aucun avantage pratique pour le clinicien ;

2° Le dosage pur et simple de l'albumine doit leur être préféré sans conteste possible.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 25 janvier 1912.
Le Recteur,
Ant. BENOIST.

Vu et approuvé :
Montpellier, le 24 janvier 1912.
Le Doyen,
MAIRET

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !